

海馬発作波の起源

著者	平 則夫
号	62
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17574

氏 名 たいら 平 のり 則 お 夫

授 与 学 位 医 学 博 士

学位授与年月日 昭和36年3月24日

学位授与の根拠法規 学位規則第5条第1項

研究科・専攻の名称 東北大学大学院医学研究科
生理学系

学 位 論 文 題 目 *Origin of hippocampal seizure*
(海馬発作波の起源)

指 導 教 官 東北大学教授 本 川 弘 一

論文審査委員 東北大学教授 本 川 弘 一

同 東北大学教授 和 田 正 男

同 東北大学教授 石 橋 俊 実

論文内容要旨

結 言

海馬が発作波を起こし易いことは Gibbs 等によつて発見されて以来よく知られている事実であり、この発作波については数多くの研究がなされている。しかし海馬発作波（以下単に発作波という）が海馬ニューロンの如何なる部分の活動によるものかはまだ十分明らかにされていない。本研究はこれを明らかにする目的で行なわれた。このために海馬の各層における発作波の電位分布を調べた。

鈴木は海馬を層的に刺激して得られる誘発電位を海馬の構造と関連させている。発作波の層的分析の所見を確かめ、さらに発作波の起源についての知見を得るために、海馬の層的刺激による誘発電位と発作波とを干渉させた。

方 法

ウサギを用いた。少量のペントバルビタール麻酔下に両側の背側海馬を露出した。実験中は動物をサクシニールコリンで不動にし、創周囲および固定器による圧迫部位に1%プロカインを浸潤させた他は麻酔剤を用いなかつた。呼吸は人工的に行なつた。

発作波および誘発電位は常に海馬の上皮（ependyma）面（以下表面という）と深部との2か所から単極誘導した。表面誘導には銀ボール電極を、深部誘導には先端約10 μ の鉄電極を用いた。不関電極は前頭洞上に置いた。

発作波を起こすために、表面誘導電極から1~2mmはなして表面下0.3~0.8mmの深さに先端約30~50 μ のGranit型銀電極を挿入した。この刺激電極を通して単極性に、巾1~2 msec, 20~100 μ Aの負の矩形波電流を10~100 cpsの頻度で、約2~3秒間適用した（以下強縮刺激という）。著明な発作波を得るために、1つの強縮刺激を与えてから次に与えるまで15分から30分の間隔を置いた。

誘発電位を得るための刺激電極には先端20~30 μ のGranit型銀電極を用いた。この電極を表面誘導電極から1~2mmはなして、惹き起こすべき誘発電位の種類により相応した深さに挿入した。これを通して単極性に、巾0.05 msec, 10~100 μ Aの負の矩形波電流を適用した（以下単一刺激という）。

誘導および単一刺激適用部位は出来るだけ海馬のCAIbおよびCAIcに局限するようにした。誘導電極に対し単一刺激用電極は海馬采（fimbria）側、強縮刺激用電極は海馬支脚（subiculum）側になるように電極を配置した。深部誘導電極は表面誘導電極の出来るだけ近傍に挿入した。

発作波の長時間記録のためインク書きオシログラフ、誘発電位および個々の発作波電位の記録に陰極線オシロスコープを用いた。時定数0.01~1.5秒のRC増巾器を使用した。刺激のアーテファクトにわずらわされずに現象が観察出来るように、実験の後半にはMiller積分回路をもつRC増巾器を用いた。

結 果

1. 発作波像

既に多くの研究者によつて記載されているような緊張性あるいは間代性の発作波を本実験に用いた方法で容易に惹き起こすことが出来た。典型的な場合には発作波は強縮刺激に引き続いて緊張性像 (tonic pattern) で始まり、次いで間代性像 (clonic pattern) に変化し、次才に減衰して10~20秒で消滅した。緊張性の時期には20~40 cpsの頻度で放電した。大抵の場合間代性像が著明であつたが、緊張性像の優勢な場合も見られた。刺激によつて生じた発作波が消滅した後、新しい発作波が自発性に現われて来ることもあつた。

2. 発作波電位の層的分布

発作波電位の層的分布は次のようにして調べた。発作波を起こし、その最中に表面から0.1mmの歩みで深部誘導電極を進め、各深さで発作波を誘導記録した。この際同時に表面誘導電極からも発作波を誘導し対照とした。

このようにして間代性発作波について得られた結果は次のようであつた。発作波電位は表面から0.4~1.0mmの範囲で常に負で、0.4~0.5mmの深さのところでは急に振巾を増し、0.5~0.8mmの範囲で最大振巾となり、次いで急に振巾を減じて0.9~1.0mmの深さで0電位になつた。さらに深い層では発作波電位は極性を逆転して正になつた。正の電位の振巾は負の電位の振巾を越えることはなかつた。

緊張性発作波は急速に間代性発作波に変化したので、その電位の層的分布を系統的に調べることは出来なかつた。しかし間代性発作波について得られた結果は大体において緊張性発作波にも当て嵌つた。

発作波電位が負でしかも最大振巾を示した深さは海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起 (apical dendrite) の層に相当する。したがつて、上記の所見は海馬発作時には海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起が発作波電位の主な吸い込み (sink) となつてゐることを示す。

3. 発作波と誘発電位との干渉

上記実験の結論に更に根拠を与え、さらに発作波の発現と消滅の機序についての知見を得るために海馬の層的刺激による誘発電位と発作波との干渉を調べた。

鈴木は刺激する層にしたがつて、3種の誘発電位即ち slow spike (SP), slow wave (SW) と wave and spike-like potential (WSP) を得た。SPは槽 (alveus) 即ち海馬錐体細胞の軸索層の刺激により海馬錐体細胞の細胞体層で得られる経過2~3 msecの負のスパイクである。SWは海馬錐体細胞の基底樹状突起層の刺激で得られる経過約20 msecの表面で負のふれである。WSPは海馬錐体細胞の細胞体層および尖頭樹状突起層の刺激で得られる深部で負の経過約20 msecのふれで、刺激が強い場合には負のふれの上に経過3~5 msecの負のスパイク様電位を重畳する。鈴木によれば、SPは海馬錐体細胞の細胞体および樹状突起基部の逆向性発火による活動電位であり、SWはシナプスを介しての基底樹状突起の興奮を表わし、WSPは尖頭樹状突起と細胞体の順行性賦活による活動電位である。

誘発電位と発作波とは次のようにして干渉させた。単一刺激をある特定の層例えば槽に約2秒の間隔で反復与え、ある特定の誘発電位例えばSPを誘発し、次ぎに強縮刺激を与えて発作波を起こして誘発電位と干渉させた。一般的にいつて、何れの誘発電位も多かれ少なかれ発作波の影響を受けた。また誘発電位が誘因となつて発作波が現れる場合もあつた。これと類似した現象は Rosenblueth 等が新皮質で見ている。

a) 発作波と slow spike (SP) との干渉

SPは高頻度の発作波つまり緊張性発作波のときのみ影響を受けた。緊張性発作波が起るとSP

は消失し、SPが誘導されていた海馬錐体細胞の細胞体層はスパイク様の発作波電位の上に占められた。しかし、発作波が弱くなるとSPは直ぐ回復した。SPは低頻度の発作波の影響は殆んど受けなかった。

b) 発作波と slow wave (SW) との干渉

発作波が起るとSWは完全に消失した。発作波が減衰して後もなおSWは抑制され、完全な回復には発作波消滅後20～30秒を要した。このことはSPが速かに回復することと著しく対照的である。

SWの極性は表面で負で尖頭樹状突起層で正である。発作波電位の極性はSWの極性と反対に尖頭樹状突起層で常に負であつたことは注目すべきことである。

c) 発作波と wave and spike-like potential (WSP) との干渉

WSPは発作波の初期にその振幅が増大した。単一刺激が弱くWSPが負のふれのみの場合には、発作波が起こると負のふれの上にスパイク様電位が重畳して典型的なWSPが現われた。発作波が生じて時間が経過するとWSPはスパイク様成分のみとなり、しかも振幅が減少した。

発作波消滅後のWSPの回復経過はSWの回復過程に類似し、完全な回復には発作波消滅後20～30秒を要した。

以上述べたように発作波電位は海馬錐体細胞の細胞体層と尖頭樹状突起層で負のふれあるいは負のスパイク様電位から成り立っている。この発作波電位はWSPのスパイク様成分と共存出来、さらに後者の振幅を増大させた。これに反してSWは発作波が起こると完全に消失した。

考 按

海馬発作波に海馬錐体細胞の尖頭樹状突起が関係あることはEuler等によつて始めて指摘された。彼等は脳弓を反復刺激して海馬に発作波を起こし、これが尖頭樹状突起層で負の極性をもっていることを見た。本実験の発作波電位の層的分析結果も海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起層で発作波電位は負で、その振幅が最大となることを示した。この事実は海馬発作波は海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起の活動によることを示唆する。

Wave and spike-like potential (WSP)は鈴木により海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起の順行性賦活に帰せられている。発作波によつてWSPが促進を受けたことは両者が同一の構造から生ずることを意味する。したがつてこの事実は発作波の生ずる主な部位は海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起であるという考えを支持する。個々の発作波電位の形がWSPに類似していることも、海馬発作波の起源についての上述の考えの根拠となる。両者の形の類似は、さらに海馬発作波は海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起がシナプス性に賦活されて生ずることを暗示する。

Slow spike (SP)とslow wave (SW)が海馬発作波によつて抑制された機序が問題になる。鈴木はSP即ち海馬錐体細胞の逆向性細胞体スパイクとWSPのスパイク様成分とを干渉させ、約20 msecの間減却が起こることを見ている。したがつて、上に仮定したように、もし発作波の本質がWSPと同一であるならば、発作波によるSPの消失は減却によると説明し得る。しかし、WSPとSWとの干渉については知見を持ち合わせていないので、発作波によるSWの抑制をSPの場合と同じようには説明出来ない。Euler等は発作波発現時に海馬に3 mvにも及ぶ直流偏倚が生じ、表面が正、尖頭樹状突起層が負になることを見ている。このことから発作中の正の直流電位が基底樹状突起の興奮性を低下させ、SWの発現を抑制するのではないかと考えられる。

SWとWSPは発作後抑制(postictal depression)を受けたが、これは脳波の発作後抑制性と類

似の現象と考えられる。SP即ち逆向性細胞体スパイクが抑制を受けなかつたことは、SPの発生にはシナプスが関与していないという事態によると考えられる。シナプス性賦活によつて生じた他の2種類の誘発電位は発作後抑制を受けた。この抑制の機序として2つの因子が考えられる。1つはシナプスの疲労であり、他は発作中に何かある抑制シナプス過程が発達することである。しかし何れによるかは今後の研究に待たねばならない。

要 約

サクシニールコリンで不動にしたウサギの背側海馬を露出して海馬発作波の起源を調べる実験を行なつた。

1. 10～20秒持続する緊張性あるいは間代性発作波が海馬の強縮刺激で容易に生じた。緊張性発作波は20～40 cpsの頻度で放電した。

2. 発作波電位は上衣下0.5～0.8mmで最大の振巾を示し、この範囲で常に負であつた。

3. 槽刺激によるslow spikeは緊張性発作波のときのみ消失し、発作波が弱くなると直ちに回復した。

4. 海馬錐体細胞基底樹状突起層刺激で生ずるslow waveは発作波によつて完全に抑制され、回復に可成り長い時間を要した。

5. 海馬錐体細胞の細胞体層および尖頭樹状突起層刺激で生ずるwave and spike-like potentialは少なくとも発作波初期には促進を受けその振巾が増大したが、発作波の終りに近付くにつれて振巾が減少した。Wave and spike-like potentialは発作波消滅後も可成り長い時間抑制された。

6. 以上の所見から海馬発作波は海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起の活動によつて生ずると結論される。

審 査 結 果 要 旨

海馬が発作波を起こし易いことは著明な事実なので、海馬発作波が海馬ニューロンの如何なる部分の活動に基づくかは興味ある問題である。しかしこの問題は最近になつてようやく取り上げられた。本論文もその1つである。

著者はウサギの背側海馬を露出し、これを直接電気刺激して発作波を起こした。微小電極を用いて発作波電位を海馬各層で記録し、発作波電位は海馬錐体細胞体および尖頭樹状突起層で常に最大のふれを示すことを見た。これから著者は発作波は海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起の活動によると推定している。

更に著者は海馬の層的刺激による誘発電位を発作波と干渉させ、上記の考えを確かめた。すなわち、(1)海馬錐体細胞の細胞体と尖頭樹状突起の順行性賦活によるとされている誘発電位は発作波の初期には、促進されてその振幅が増大した。発作波電位は、また順行性賦活による誘発電位に形が類似していた。これらの事実は両者が同じような賦活過程で同一の構造から生ずることを物語り、著者の考えを支持する。

(2)海馬錐体細胞の逆向性発火によるとされている誘発電位は高頻度に放電する発作波のときのみ消失した。著者は減却と説明しているが、海馬錐体細胞の逆向性誘発電位と順行性誘発電位の間では減却が報告されているので、著者が発作波の本質を順向性誘発電位と同一と考えている限り是しつかえない。

(3)海馬錐体細胞の基底樹状突起の活動によるとされている誘発電位は発作波が生じると同時に消失した。これに対しても説明が与えられている。

本研究によつて海馬発作波の起源が一応明らかにされた。